AVIS DE LA COMMISSION

4 décembre 2002

**EBIXA 10mg comprimé pelliculé**
Boîte de 56
Boîte de 112

**EBIXA 10mg/g solution buvable**
Flacon de 50g

**LUNDBECK S.A**

Mémantine

Liste I

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 15 mai 2002
Rectificatif : 29 septembre 2002 (modification du conditionnement)

Motif de la demande :
- Inscription Sécurité Sociale et Collectivités (Boîte de 56 et Flacon)
- Inscription Collectivités (Boîte de 112)

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif
Mémantine

## 1.2. Originalité
- mécanisme d'action : antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate.

## 1.3. Indication
Traitement de patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer.

## 1.4. Posologie
Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur.

*Adultes* : La dose quotidienne maximale est de 20 mg. Pour réduire le risque d'effets secondaires, la dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des 3 premières semaines en procédant comme suit :
- le traitement doit débuter à 5 mg par jour (un demi-comprimé le matin ou 10 gouttes ) durant la première semaine.
- la deuxième semaine, la dose passe à 10 mg par jour (un demi-comprimé ou 10 gouttes deux fois par jour)
- la troisième semaine, une dose de 15 mg par jour est recommandée (un comprimé ou 20 gouttes le matin, et un demi-comprimé ou 10 gouttes l'après-midi).

A partir de la 4$^{ème}$ semaine, le traitement peut se poursuivre à la dose d'entretien recommandée, soit 20 mg par jour (un comprimé ou 20 gouttes deux fois par jour).

Les comprimés ou les gouttes peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

*Personnes âgées* : sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20mg par jour (10mg deux fois par jour) comme décrit ci-dessus.

*Enfants et adolescents de moins de 18 ans* : la sécurité et l'efficacité de la mémantine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été démontrées.

*Insuffisance rénale :*
- patients présentant une fonction rénale normale ou légèrement insuffisante (taux sérique de créatinine jusqu'à 130µmol/l maximum) : aucune réduction de dose nécessaire
- patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60ml/min/1,73m$^2$) : réduction de la dose à 10 mg par jour.

- patients ayant une insuffisance rénale sévère : aucune donnée n'est disponible.

*Insuffisance hépatique* : il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2002)

| | | |
|---|---|---|
| N | : | Système Nerveux |
| 06 | : | Psychoanaleptiques |
| D | : | Médicaments de la démence |
| X | : | Autres médicaments de la démence |

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

EBIXA est la seule spécialité dont le mécanisme d'action n'est pas anti-cholinestérasique.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Anti-cholinestérasiques :

- ARICEPT (donépézil) 5 et 10 mg
- EXELON (rivastigmine)1,5 ; 3 ; 4,5 ; 6 mg
- REMINYL (galantamine) 4, 8 et 12 mg

Indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

### 2.4. Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
  ARICEPT(donépézil)

- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
  REMINYL (galantamine)

- le dernier inscrit :
  REMINYL (galantamine) 4 mg Boîte de 56 (JO 30/04/2002)

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

3.1.1 ETUDE 1

Etude multicentrique randomisée double aveugle réalisée en institution chez 167 patients atteints de démence à un stade sévère, de type Alzheimer ou de type vasculaire, et évaluant l'efficacité et la tolérance de la mémantine (10mg/jour) versus placebo dans 2 groupes parallèles.

✔ Durée de l'étude : 3 mois (1 semaine de titration)

✔ Critères d'inclusion :
- patients âgés de 60 à 80 ans
- atteint d'une démence évoluant depuis plus de 12 mois
- sévérité de la démence définie par :
    - MMSE inférieur à 10
    - Score Global Deterioration Scale compris entre 5 et 7 (GDS de 1 (normal) à 7 (atteinte cognitive très sévère))
    - Score Clinical Global Impression of Severity compris entre 5 et 7 (CGI-S de 1 (très forte amélioration) à 7 (dégradation majeure). Un score de 4 correspond à un état stable)

La démence de type Alzheimer a été définie prospectivement et avant l'analyse statistique : 79/167 répondaient aux critères de maladie d'Alzheimer.

✔ Critères de jugement :

Critères primaires :
- amélioration clinique globale (CGI-C, Clinical Global Impression of Change, de 1 à 7)
- amélioration du fonctionnement global (sous score de la dépendance aux soins sur l'échelle BGP (23 items, score de 0 à 46)

Critère secondaire : évaluation cognitive [(sous score de l'échelle BGP, items 10 à 14)].

Une analyse ne portant que sur les patients ayant une démence de type Alzheimer a été sollicitée par le CSP. Elle a porté sur 79 patients.

Résultats de l'analyse LOCF :

| | PLACEBO (n= 38) | EBIXA 10mg/jour (n= 41) | p |
|---|---|---|---|
| Score CGI-C | 3,47 | 3,15 | S |
| Evaluation de la dépendance aux soins (BGP) | -2,79 | -5,76 | S |
| Evaluation cognitive (BGP) | -1,03 | -2 | S |
| Patients répondeurs* | 32% (12/38) | 61% (25/41) | S |

* sont considérés comme répondeurs les patients ayant :
- un score CGI-C compris entre 1 et 3
- une amélioration de plus de 15% de la dépendance aux soins (sous-échelle BGP).

### 3.1.2 ETUDE 2

Etude multicentrique randomisée double aveugle comparant sur une durée de 28 semaines 2 groupes de patients ayant une maladie d'Alzheimer probable modérément sévère ou sévère (N=252) traités par EBIXA (10 mg x 2 /jour) ou PLACEBO .
A la fin de la période double aveugle, les patients pouvaient entrer dans une phase en ouvert de 24 semaines.

✔ Critères d'inclusion : patients ambulatoires de plus de 50 ans ayant :

- une Maladie d'Alzheimer probable
- un MMSE compris entre 3 et 14
- une détérioration globale évaluée par l'échelle GDS (score entre 5 et 6) (**G**lobal **D**eterioration **S**cale, de 1 (normal) à 7 (atteinte cognitive très sévère))
- une détérioration fonctionnelle évaluée par l'échelle FAST (score supérieur à 6a) (**F**unctional **A**ssessment **St**aging, varie du niveau 1 (aucune difficulté) au niveau 16 (patient incapable de tenir sa tête). Les niveaux intermédiaires correspondent à la possibilité de réaliser des activités de base : se laver, s'habiller, faire sa toilette, aller aux toilettes...).

- les patients ayant une démence secondaire ou une démence vasculaire ont été exclus.

✔ Critères de jugement :
Critères primaires :

- évaluation globale : score de l' échelle CIBIC-plus (**C**linician's **I**nterview-**B**ased **I**mpression of **C**hange with caregiver input) variant de 1 (amélioration marquée) à 7 (aggravation marquée) *(<u>Remarque</u> : sont considérés comme non aggravés les patients dont le score est inférieur à 4)*
- évaluation fonctionnelle : score ADCS-ADLsev (**A**lzheimer's **D**isease **C**ooperative **S**tudy-**A**ctivities of **D**aily **L**iving inventory modified for severe dementia) utilisation de 19 items de sévérité conduisant à un score de 54 (performances optimales).

Critères secondaires :

- Fonctions cognitives : score SIB (Severe Impairement Battery) de 0 à 100.
- Score MMSE (Mini Mental State Examination) varie de 0 (patient très atteint à 30 patient normal)
- Score GDS
- Score FAST
- Troubles neuropsychiatriques évalués par échelle NPI (NeuroPsychiatric Inventory scale)
- Temps de prise en charge pour l'aidant (analyse RUD Resource Utilisation in Dementia)
- Entrée en institution

Suivi des patients :
28% (71/252) des patients ont arrêté l'étude : 29/126 (23%)dans le groupe EBIXA et 42/126 (33%) dans le groupe placebo. Parmi ces 71 patients, 35 sont sortis de l'essai pour effet indésirable.

- Résultats sur les critères primaires (analyse Per Protocol) à 28 semaines:

| | PLACEBO (n= 84) | EBIXA 20mg/jour (n= 97) | p |
|---|---|---|---|
| Score CIBIC-plus (score 1 à 7) | 4,7 | 4,4 | S |
| Patients ayant un score CIBIC-plus compris entre 1 et 3 (amélioration) | 10 (8%) | 19 (15%) | |
| Patients ayant un score CIBIC-plus compris entre 1 et 4 (amélioration ou stabilisation) | 34 (27%) | 57 (45%) | |
| Score ADCS-ADLsev (de 1à 54) à l'inclusion | 27,4 | 26,8 | |
| Variation du score ADCS-ADLsev | -5,9 | -2,5 | S |
| Répondeurs 1* | 6% | 11% | NS |
| Répondeurs 2** | 10% | 29% | S |
| Répondeurs 3*** (définis *a posteriori*) | 6% | 21% | S |

* sont définis comme répondeurs 1 les patients ayant :
- un score CIBIC-plus $\leq$ 4 (patients non aggravé) à 28 semaines et
- une variation du score ADCS-ADL entre l'état initial et la fin du traitement supérieur ou égal à 0 (patient amélioré ou stable) et
- variation du score SIB supérieur ou égal à 0 entre l'état initial et la fin du traitement (patient amélioré ou stable)

** sont définis comme répondeurs 2 les patients ayant :
- un score CIBIC-plus $\leq$ 4 (patients non aggravé) à 28 semaines et
- une variation du score ADCS-ADL entre l'état initial et la fin du traitement supérieur ou égal à 0 (patient amélioré ou stable)

  **ou**
- variation du score SIB supérieur ou égal à 0 entre l'état initial et la fin du traitement (patient amélioré ou stable)

*** sont définis comme répondeurs 3 les patients ayant : *(analyse a posteriori)*
- un score CIBIC-plus $\leq$ 4 (patients non aggravé) à 28 semaines

  **et**
- variation du score SIB supérieur ou égal à 0 entre l'état initial et la fin du traitement (patient amélioré ou stable)

- Résultats sur les critères secondaires :
  - amélioration sur les scores des échelles SIB et FAST en faveur du groupe traité par mémantine par rapport au groupe placebo.

| | PLACEBO (n= 126) | EBIXA 10mgx2/jour (n= 126) | p |
|---|---|---|---|
| Score SIB initial (de 0 à 100) | 68 | 65 | |
| Variation score SIB à 28 semaines | -10 | -4,4 | S |
| Score FAST initial (de 0 à 16) | 2,8 | 2,8 | |
| Variation score FAST à 28 semaines | 0,6 | 0,2 | S |

Pendant la durée de l'étude :
- Durée de l'assistance mensuelle : diminution significative de 45 heures par mois en faveur du groupe traité par mémantine par rapport au placebo (414 heures versus 456 heures)

- Entrées en institution : 1/126 patients dans le groupe mémantine versus 5/126 dans le groupe placebo.

Pour les autres critères secondaires (MMSE, GDS et NPI) : pas d'amélioration du groupe mémantine par rapport au groupe placebo.

### 3.2. Tolérance :

- au cours de l'étude 2 :

Le nombre de patients ayant rapporté au moins un effet indésirable est important mais sans différence entre les groupes mémantine et placebo (environ 80% des patients dans chaque groupe). Ces effets n'étaient pas considérés comme liés au traitement.
Arrêts de traitement pour effet indésirable : 13 dans le groupe mémantine versus 22 dans le groupe placebo.

- Données issues de l'ensemble des études :

Les hallucinations, les vertiges, les céphalées, la confusion, la fatigue sont les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés sous mémantine. La fréquence reste cependant inférieure à 2%.

- Données de pharmacovigilance après 20 ans de commercialisation en Allemagne :

Pour plus de 100 millions de doses quotidiennes, seuls 73 cas chez 48 patients sont rapportés : nervosité, convulsions, tremblements, réactions agressives, vertiges, hypertension artérielle, défaillance circulatoire, troubles menstruels, éruption bulleuse, prurit, nausée, dyskinésie.

### 3.3. Conclusion

L'effet spécifique lié au traitement (réponse au traitement diminué de la réponse au placebo) varie de 5% (répondeur 1) à 19 % (répondeur 2) en fonction des critères de définition du patient répondeur (cf tableau supra). Pour le répondeur 3, l'effet traitement est de 15%.

Le traitement permet de ralentir la détérioration du patient.

Très peu d'effets indésirables ont été rapportés.

Dans les formes modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, aucune donnée comparative versus un traitement de référence n'est présentée.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La maladie d'Alzheimer est une maladie dégénérative grave et invalidante dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est modeste.

Cette spécialité est un traitement symptomatique de première intention.

Alternatives thérapeutiques peu nombreuses :
- stade modérément sévère : inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
- stade sévère : aucune.

Le niveau de service médical rendu par EBIXA est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans les formes sévères de la maladie d'Alzheimer, EBIXA (mémantine) apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (niveau II) dans la prise en charge du patient.
Les données prises en compte pour l'attribution de cette ASMR sont limitées, notamment des effectifs et une durée d'étude faibles. Les conséquences sur la prise en charge et l'absence d'alternative ont contribué à l'attribution de cette ASMR.

Dans les formes modérément sévères, EBIXA (mémantine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux spécialités de référence en l'absence d'étude comparative.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

EBIXA est un traitement de première intention des formes modérément sévères à sévères des patients ayant une Maladie d'Alzheimer.

L'instauration du traitement médicamenteux doit s'insérer dans une prise en charge globale du patient.

### 4.4. Population cible

Les principales données épidémiologiques disponibles sont issues d'études européennes réalisées dans les années 90 et de l'étude de cohorte française PAQUID débutée en 1988.
L'extrapolation des données de ces études à la population générale française, conduit, selon les sources, aux estimations suivantes :
- prévalence de la maladie d'Alzheimer : 270 000 à 435 000 patients âgés de 65 ans et plus.
- incidence de la maladie d'Alzheimer : 100 000 à 120 000 nouveaux patients par an

Les données sur la répartition des patients en fonction de la sévérité de la maladie sont peu nombreuses. Selon les données de suivi à 10 ans de la cohorte PAQUID, parmi les 198 patients atteints de maladie d'Alzheimer suivis en 1998, 28% auraient un score MMSE compris entre 3 et 15 correspondant aux formes modérément sévères (18%) et sévères (10%) de la maladie.

Si l'on applique ce taux (28%) à la population prévalente, 75 600 à 121 800 patients présenteraient une maladie d'Alzheimer à un stade modérément sévère à sévère et seraient justiciables d'un traitement par EBIXA.

Les données de vente des anticholinestérasiques indiquent une population traitée inférieure aux données de prévalence (de l'ordre de 100 000 patients/année).
Le vieillissement de la population et le diagnostic plus précoce de la démence pourraient conduire à une augmentation du nombre de patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités.

## 4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (boîte de 56 et flacon de 50g) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (Boîte de 112) dans l'indication et à la posologie de l'AMM.
Les formes modérément sévères et sévères de la Maladie d'Alzheimer correspondent à des patients dont le score MMSE est compris entre 3 et 15.

4.5.2 Conditionnement : adapté à un mois de traitement.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%